

# Kultur-negative Endokarditis

## Spezifischer Erregernachweis durch serologische und molekulare Diagnostik

### Ätiologie

Die infektiöse Endokarditis ist eine meist bakteriell verursachte Erkrankung mit einer Letalität von 20–30%. Eine Ursache für die hohe Letalität ist die oft lange Zeitspanne zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Diagnosestellung und damit dem Beginn einer adäquaten Antibiotikatherapie.

Bei bis zu 31% der Patienten mit einer Endokarditis kann mittels Blutkulturdiagnostik kein Erregernachweis geführt werden. Diese sogenannte Kultur-negative Endokarditis kann unterschiedliche Ursachen haben, insbesondere eine vorausgehende Antibiotikatherapie oder eine Verursachung durch Infektionserreger, die schwierig oder gar nicht in Blutkulturmedien anzüchtbar sind.

### Erreger

Während sich die schwierig zu kultivierenden Erreger der sogenannten HACEK-Gruppe (*Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*) in den heute üblichen Blutkulturmedien recht zuverlässig anzüchten lassen, sind die klassischen Erreger der Kultur-negativen Endokarditis in der Regel nur serologisch oder mittels molekularbiologischer Verfahren (NAT) nachweisbar. Durch serologische Verfahren lässt sich in bis zu 8% aller Patienten mit einer infektiösen Endokarditis die Diagnose nach den modifizierten Duke-Kriterien sichern. Ein Nachweis von IgG-Antikörpern gegen *Coxiella-burnetii*-Phase-I-Antigen mit einem Titer >800 gilt als Major-Kriterium der Diagnosekriterien.

Die häufigsten bakteriellen Erreger einer Kultur-negativen Endokarditis stellen in Mitteleuropa *Coxiella burnetii*, *Bartonella spp.* und *Tropheryma whippiei* dar. Durch serologische Verfahren lassen sich *C. burnetii* bei 13–48% und Bartonellen bei 10–29% der Patienten mit einer Kultur-negativen Endokarditis nachweisen. *T. whippiei* kann nur mittels NAT in Herzklappenmaterial detektiert werden. Dieser Erreger wurde in einer großen deutschen Studie sogar häufiger als die beiden erstgenannten nachgewiesen.

Wesentlich seltener und zum Teil abhängig von Risikofaktoren, Anamnese und Herkunft des Patienten kommen *Legionella spp.*, *Aspergillus spp.* und andere

### Das Wichtigste auf einen Blick

Bei klinischem Verdacht auf eine infektiöse Endokarditis und wiederholt negativen Blutkulturen sollte an das Vorliegen einer Kultur-negativen Endokarditis gedacht werden und eine serologische Diagnostik bezüglich *Coxiella burnetii* und *Bartonella spp.* erfolgen (Tabelle 1).

Sofern Herzklappenmaterial diagnostisch zur Verfügung steht, ist eine molekulare Diagnostik bezüglich der relevanten Erreger, insbesondere *T. whippiei*, anzustreben.

Eine serologische Abklärung weiterer, seltenerer Erreger (Tabelle 2) sollte abhängig von speziellen Risikofaktoren durchgeführt werden.

Fadenpilze, *Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.*, *Francisella tularensis*, *Brucella spp.* u. a. als Erreger vor.

### Labordiagnostik

Grundsätzlich sollen bei Patienten mit Verdacht auf Endokarditis mindestens 3 Blutkultursets innerhalb von 24h entnommen werden. Das Labor sollte über die Verdachtsdiagnose informiert werden, damit die Blutkulturflaschen gegebenenfalls verlängert bebrütet werden. Die spezifische Labordiagnostik der Erreger einer Kultur-negativen Endokarditis ist in Tabelle 1 und Tabelle 2 beschrieben.

### Therapie

Die Therapie einer Kultur-negativen Endokarditis richtet sich nach dem nachgewiesenen Erreger. Nur ein gezielter Erregernachweis ermöglicht eine spezifische antiinfektive Therapie. Da diese bei einigen Erregern über eine sehr lange Dauer erfolgen muss (z.B. bei Q-Fieber-Endokarditis mindestens 18 Monate, bei Brucellose 3–6 Monate), ist eine Diagnosesicherung vor Therapiebeginn dringend anzuraten. Die Auswahl der Antibiotika richtet sich nach den aktuell gültigen Leitlinien. Es ist jedoch empfehlenswert, vor Therapiebeginn Rücksprache mit einem Infektiologen oder Mikrobiologen zu halten.

**Tabelle 1: Häufige Erreger einer Kultur-negativen Endokarditis**

Erreger	Epidemiologie/Risikofaktoren	Labordiagnostik
<i>Coxiella burnetii</i> (Q-Fieber)	Kontakt zu Schafen und Schafsprodukten; Zeckenstiche; Schwangerschaft, Herzklappenvitien oder künstliche Herzklappen, Immunsuppression	Antikörnernachweis (IgM und IgG gegen <i>C. burnetii</i> Phase-I- und -II-Antigene, vorzugsweise mittels IFT) im Serum; NAT aus Herzklappenmaterial und EDTA-Blut
<i>Bartonella spp.</i> (Bartonellose)	<i>B. henselae</i> : Katzenkontakt, künstliche Herzklappen; <i>B. quintana</i> : Läusekontakt, chronischer Alkoholismus, i.v.-Drogenabusus, Immunsuppression	Antikörnernachweis im Serum; NAT aus Herzklappenmaterial und EDTA-Blut
<i>Tropheryma whippelii</i> (Morbus Whipple)	Auftreten auch ohne systemische Symptome eines Morbus Whipple	NAT aus Herzklappenmaterial, ggf. auch aus EDTA-Blut

**Tabelle 2: Seltene Erreger einer Kultur-negativen Endokarditis**

Erreger	Epidemiologie/Risikofaktoren	Labordiagnostik
<i>Aspergillus spp.</i> und andere Fadenpilze	Künstliche Herzklappen; Immunsuppression	NAT aus Herzklappenmaterial und ggf. EDTA-Blut; Aspergillus-Antigen- und -Antikörnernachweis im Serum möglich (Sensitivität und Spezifität bei Endokarditis jedoch unklar); spezifische Diagnostik von Nicht-Aspergillus-Fadenpilzen in der Regel nicht möglich
<i>Brucella spp.</i> (Brucellose)	Aufenthalt im Mittelmeerraum/Türkei; Verzehr von nicht pasteurisierten Milchprodukten; Kontakt zu Schafen, Ziegen und anderen Nutztieren; Metzger, Tierärzte etc.	Antikörnernachweis im Serum; NAT aus Herzklappenmaterial und EDTA-Blut
<i>Chlamydia spp.</i> (Psittakose, Chlamydien-Infektion)	<i>C. psittaci</i> : Kontakt zu Vögeln, insbes. Papageien; <i>C. pneumoniae</i> : Respiratorischer Infekt	<i>C. psittaci</i> : Antikörnernachweis im Serum; NAT aus Herzklappenmaterial (ggf. auch aus EDTA-Blut, aber kaum diagnostische Erfahrung bei Endokarditis); andere Chlamydien-Arten: NAT aus Herzklappenmaterial (ggf. auch aus EDTA-Blut, aber kaum diagnostische Erfahrung bei Endokarditis)
<i>Francisella tularensis</i> (Tularämie)	Kontakt zu Hasen und Kaninchen; Jäger, Metzger; Zeckenstiche	Antikörnernachweis im Serum; NAT aus Herzklappenmaterial und EDTA-Blut
<i>Legionella spp.</i> (Legionellose)	Kontakt zu Aerosolen aus Klimaanlage, Verneblern etc.; künstliche Herzklappen; zum Teil vorausgehende Pneumonie	Antikörnernachweis im Serum; NAT aus Herzklappenmaterial; <i>L. pneumophila</i> -Antigennachweis im Urin (Sensitivität bei Endokarditis jedoch unklar); Hinweis: Eine Legionellen-Endokarditis ist häufiger durch <i>Non-pneumophila</i> - <i>Legionella</i> -Arten verursacht und daher ggf. nur durch NAT nachweisbar!
<i>Mycoplasma hominis</i> und <i>M. pneumoniae</i>	<i>M. hominis</i> : künstliche Herzklappen	NAT aus Herzklappenmaterial (ggf. auch aus EDTA-Blut, aber kaum diagnostische Erfahrung bei Endokarditis); bzgl. <i>M. pneumoniae</i> zusätzlich Antikörnernachweis im Serum möglich

Autor:

Prof. Dr. Nele Wellinghausen, Limbach Gruppe

Literatur:

- Geißdörfer W, Moos V, Moter A et al.: High frequency of *Tropheryma whippelii* in culture-negative endocarditis. *J Clin Microbiol* 2011, 50: 216-222.
- Habib G et al.: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC): 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J*, 2015; 36, 3075-3128.
- Houpikian P, Raoult D: Blood culture-negative endocarditis in a reference center. *Medicine* 2005, 84: 162-173.
- Li JS, Sexton DJ, Mick N et al.: Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000, 30: 633-638.
- Raoult D, Casalta JP, Richet H et al.: Contribution of systematic serological testing in diagnosis of infective endocarditis. *J Clin Microbiol* 2005, 43: 5238-5242.

Stand: Mai/2016

Ihr Ansprechpartner:  
[infektionsdiagnostik@limbachgruppe.com](mailto:infektionsdiagnostik@limbachgruppe.com)

# Für Sie vor Ort

## Aachen

MVZ Labor Aachen Dres. Riebe & Cornely GbR  
Pauwelsstraße 30 | 52074 Aachen  
Tel.: +49 241 47788-0

## Berlin

MDI Laboratorien GmbH  
Medizinisches Versorgungszentrum  
Sonnenburger Straße 70 | 10437 Berlin  
Tel.: +49 30 443364-200  
www.mdi-labor.de

## Berlin

MVZ Labor Limbach Berlin GbR  
Arosener Allee 84 | 13407 Berlin  
Tel.: +49 30 890645-0  
www.mvz-labor-berlin.de

## Bonn

MVZ Labor Limbach Bonn GmbH  
Schieffelinweg 28 | 53123 Bonn  
Tel.: +49 228 928975-0  
www.labor-limbach-bonn.de

## Cottbus

MVZ Gemeinschaftslabor Cottbus GbR  
Umlandstraße 53 | 03050 Cottbus  
Tel.: +49 355 58402-0  
www.labor-cottbus.de

## Dessau

MVZ Labor Dessau GmbH  
Bauhüttenstraße 6 | 06847 Dessau  
Tel.: +49 340 54053-0  
www.laborpraxis-dessau.de

## Dortmund

MVZ Labor Dortmund Leopoldstraße GbR  
Leopoldstraße 10 | 44147 Dortmund  
Tel.: +49 231 86027-0  
www.labor-dortmund.de

## Dresden

MVZ Labor Limbach Dresden GbR  
Köhlerstraße 14 A | 01239 Dresden  
Tel.: +49 351 47049-0  
www.labordresden.de

## Erfurt

MVZ Labor Limbach Erfurt GmbH  
Nordhäuser Straße 74 | 99089 Erfurt  
Tel.: +49 361 781-2701  
www.labor-erfurt.de

## Essen

MVZ Labor EVELD & Kollegen GbR  
Nienkampstraße 1 | 45326 Essen  
Tel.: +49 201 8379-0  
www.labor-evelde.de

## Freiburg

MVZ Clotten  
Labor Dr. Haas, Dr. Raif & Kollegen GbR  
Merzhauser Straße 112a | 79100 Freiburg  
Tel.: +49 761 31905-0  
www.labor-clotten.de

## Hamburg

MVZ Praxis im Chilehaus GmbH  
Fischertwiete 2 | 20095 Hamburg  
Tel.: +49 40 709755-0  
www.praxis-chilehaus.de

## Hannover

MVZ Labor Limbach Hannover GbR  
Auf den Pohläckern 12 | 31275 Lehrte  
Tel.: +49 5132 8695-0  
www.labor-limbach-hannover.de

## Heidelberg

MVZ Labor Dr. Limbach & Kollegen GbR  
Im Breitspiel 16 | 69126 Heidelberg  
Tel.: +49 6221 3432-0  
www.labor-limbach.de

## Hofheim

MVZ Medizinisches Labor Main-Taunus GbR  
Hofheimer Straße 71 | 65719 Hofheim  
Tel.: +49 6192 9924-0  
www.labor-hofheim.de

## Karlsruhe

MVZ Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen GbR  
Kriegsstraße 99 | 76133 Karlsruhe  
Tel.: +49 721 85000-0  
www.laborvolkmann.de

## Kassel

Labor Kassel | ÜBAG Dessau-Kassel  
Marburger Straße 85 | 34127 Kassel  
Tel.: +49 561 491830

## Langenhagen

Kinderwunschzentrum Langenhagen-Wolfsburg MVZ  
Ostpassage 9 | 30853 Langenhagen  
Tel.: +49 511 97230-0  
www.kinderwunsch-langenhagen.de

## Leipzig

MVZ Labor Dr. Reising-Ackermann  
und Kollegen GbR  
Strümpellstraße 40 | 04289 Leipzig  
Tel.: +49 341 6565-100  
www.labor-leipzig.de

## Ludwigsburg

MVZ Labor Ludwigsburg GbR  
Wernerstraße 33 | 71636 Ludwigsburg  
Tel.: +49 7141 966-0  
www.mvz-labor-lb.de

## Magdeburg

MVZ Limbach Magdeburg GmbH  
Halberstädter Straße 49 | 39112 Magdeburg  
Tel.: +49 391 62541-0  
www.gerinnungszentrum-md.de

## Mönchengladbach

MVZ Dr. Stein + Kollegen GbR  
Tomphecke 45 | 41169 Mönchengladbach  
Tel.: +49 2161 8194-0  
www.labor-stein.de

## München

MVZ Labor Limbach München GmbH  
Richard-Strauss-Straße 80-82 | 81679 München  
Tel.: +49 89 9992970-0  
www.labor-limbach-muenchen.de

## Münster

MVZ Labor Münster GbR  
Dr. Löer, Prof. Cullen und Kollegen  
Hafenweg 9-11 | 48155 Münster  
Tel.: +49 251 60916-0  
www.labor-muenster.de

## Nürnberg

MVZ Labor Limbach Nürnberg GmbH  
Lina-Ammon-Straße 28 | 90471 Nürnberg  
Tel.: +49 911 817364-0  
www.labor-limbach-nuernberg.de

## Passau

MVZ Labor Passau GbR  
Wörth 15 | 94034 Passau  
Tel.: +49 851 9593-0  
www.labor-passau.de

## Ravensburg

MVZ Labor Ravensburg GbR  
Elisabethenstraße 11 | 88212 Ravensburg  
Tel.: +49 751 502-0  
www.labor-gaertner.de

## Rosenheim

Medizinisches Labor Rosenheim MVZ GbR  
Pettenkoflerstraße 10 | 83022 Rosenheim  
Tel.: +49 8031 8005-0  
www.medlabor.de

## Schweinfurt

MVZ Labor Schweinfurt GmbH  
Gustav-Adolf-Straße 8 | 97422 Schweinfurt  
Tel.: +49 9721 533320  
www.laboraerzte-schweinfurt.de

## Schwerin

Labor MVZ Westmecklenburg GbR  
Ellerried 5-7 | 19061 Schwerin  
Tel.: +49 385 64424-0  
www.labor-schwerin.de

## Stralsund

MVZ Stralsund GmbH  
Große Parower Straße 47-53  
18435 Stralsund  
Tel.: +49 3831 668770  
www.mdz-vorpommern.de

## Suhl

MVZ Gemeinschaftslabor Suhl  
Dr. Siegmund & Kollegen GbR  
Albert-Schweitzer-Straße 4 | 98527 Suhl  
Tel.: +49 3681 39860  
www.labor-suhl.de

## Ulm

MVZ Humangenetik Ulm GbR  
Karlstraße 31-33 | 89073 Ulm  
Tel.: +49 731 850773-0  
www.humangenetik-ulm.de

## Wuppertal

MVZ Limbach Wuppertal  
Hauptstraße 76 | 42349 Wuppertal  
Tel.: +49 202 450106  
www.endokrinologie-wuppertal.de

## Limbach Gruppe SE

Im Breitspiel 15 | 69126 Heidelberg  
Tel.: +49 6221 1853-0 | Fax: +49 6221 1853-374  
info@limbachgruppe.com | www.limbachgruppe.com